

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



COPI

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 47/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 03413 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Juni 1986 (19.06.86)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH85/00172 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Dezember 1985 (06.12.85) (31) Prioritätsaktenzeichen: 5860/84-9 (32) Prioritätsdatum: 7. Dezember 1984 (07.12.84) (33) Prioritätsland: CH (71)(72) Anmelder und Erfinder: HADZISELIMOVIC, Faruk [CH/CH]; Hardstrasse 38, CH-4142 Münchenstein (CH). (74) Anwalt: A. BRAUN BRAUN HÉRITIER ESCHMANN AG; Holbeinstrasse 36-38, CH-4051 Basel (CH). (81) Bestimmungsstaaten: AT, AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BR, CH, CH (europäisches Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB, GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent),		JP, KR, LU (europäisches Patent), NL, NL (europäisches Patent), NO, SE, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: PREPARATIONS FOR THE INTRAMUSCULAR INJECTION OF DRUGS, VITAMINS OR VACCINES (54) Bezeichnung: PRÄPARAT ZUR INTRAMUSKULÄREN INJEKTION VON MEDIKAMENTEN, VITAMINEN ODER IMPFSTOFFEN (57) Abstract The addition of pharmaceutically accepted hydrosoluble organic or inorganic calcium salts, particularly calcium glucoheptonate to a drug, vitamin or vaccine to be administered by intramuscular injection enables to obtain a painless injection without adding local anaesthetics. (57) Zusammenfassung Durch Zugabe von pharmazeutisch unbedenklichen wasserlöslichen organischen oder anorganischen Ca-Salzen, insbesondere von Ca-glucoheptonat, zu einem intramuskulär zu injizierenden Medikament, Vitamin oder Impfstoff kann die Injektion ohne Zugabe von Lokalanästhetika schmerzfrei erfolgen. <div style="text-align: center;">Ca-s</div>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich	FR Frankreich	ML Mali
AU Australien	GA Gabun	MR Mauritien
BB Barbados	GB Vereinigtes Königreich	MW Malawi
BE Belgien	HU Ungarn	NL Niederlande
BG Bulgarien	IT Italien	NO Norwegen
BR Brasilien	JP Japan	RO Rumänien
CF Zentrale Afrikanische Republik	KP Demokratische Volksrepublik Korea	SD Sudan
CG Kongo	KR Republik Korea	SE Schweden
CH Schweiz	LI Liechtenstein	SN Senegal
CM Kamerun	LX Sri Lanka	SU Soviet Union
DE Deutschland, Bundesrepublik	LU Luxemburg	TD Tschad
DK Dänemark	MC Monaco	TG Togo
FI Finnland	MG Madagaskar	US Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Präparat zur intramuskulären Injektion von Medikamenten,
Vitaminen oder Impfstoffen

Die Erfindung betrifft ein Präparat zur intramuskulären Injektion von Medikamenten oder Vitaminen oder von Impfstoffen, das ein wasserlösliches Calciumsalz einer organischen oder anorganischen Säure, insbesondere Calciumglucoheptonat in racemischer, D- oder L-Form, enthält.

Intramuskuläre Injektionen von Medikamenten oder Vitaminen und Impfungen können sehr schmerzhaft sein. Um diese Reaktionen zu verringern oder zu vermeiden, wurden bisher als pharmazeutische Zusatzstoffe Lokalanästhetika, wie z.B. Lidocainhydrochlorid oder Mepivacainhydrochlorid, dem Medikament oder Vitamin oder dem Impfstoff zugesetzt.

Nun ist es z.B. allerdings bekannt, dass Lokalanästhetika und auch viele Medikamente, insbesondere Penicilline, bei ihrer Injektion einen anaphylaktischen Schock auslösen können. Diese Reaktion gilt z.B. in den USA als die am häufigsten auftretende Todesursache in medizinischen Privatpraxen, und in Frankreich sterben 2 auf 10'000 Fälle pro Jahr daran.

Zweck der Erfindung war es deshalb, einen Zusatzstoff zu finden, der zwar schmerzlose Injektionen von Medikamenten, Vitaminen und Impfstoffen erlaubt, jedoch nicht die gefährlichen Nebenwirkungen bekannter lokaler Schmerzmittel aufweist.

- 2 -

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass durch Zugabe von pharmazeutisch unbedenklichen wasserlöslichen Ca-Salzen von organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere Ca-glucoheptonat, zum Medikament, Vitamin oder zum Impfstoff der bei intramuskulärer Injektion auftretende Schmerz stark gemindert bzw. gänzlich vermieden werden kann, die gefährlichen Allergiereaktionen von Lokalanästhetika vermieden und überdies die medikamentös bedingten Allergiereaktionen verhindert oder stark gemindert werden können.

Als Beispiele pharmazeutisch unbedenklicher Ca-Salze seien genannt: das Ca-Salz der Lactobionsäure, Lävulinsäure oder Milchsäure, und insbesondere Ca-glucoheptonat oder Calciumsulfat. Diese können einzeln oder als Gemisch dem zu injizierenden Medikament, Vitamin oder dem Impfstoff zugesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Präparat wird durch Mischen des Medikamentes, Vitamins oder Impfstoffes mit dem pharmazeutisch unbedenklichen Ca-Salz, insbesondere Ca-glucoheptonat, in an sich bekannter Weise hergestellt. Das Ca-Salz wird dabei normalerweise in gelöster Form z.B. dem Medikament zugesetzt. Als Lösungsmittel kann man H_2O destilliert oder bidestilliert, physiologische NaCl-Lösung oder 5 % Glucoselösung verwenden. Diesem wird etwa 0,01 % bis 25 %, insbesondere ca. 10 %, Ca-Salz beigemischt und darin aufgelöst. Das solchermassen gelöste Ca-Salz kann dann mit dem Medikament, Vitamin oder Impfstoff vermischt werden, wobei die Konzentration des Ca-Salzes im Lösungsmittel und die Zugabe-Menge zum Medikament, Vitamin oder Impfstoff von der Art und Menge des zu injizierenden

- 3 -

Stoffes abhängig ist und beispielsweise bei Penicillin G pro 300'000 I.E. 0,5 bis 2,5 ml 10 % Ca-glucoheptonatlösung betragen kann.

- 5 Es besteht auch die Möglichkeit, das Ca-Salz durch chemische Reaktion an das Medikament, Vitamin oder den Impfstoff zu koppeln.

- 10 Grundsätzlich wird durch Erhöhung der Konzentration und/oder der Menge an gelöstem Ca-Salz die schmerzlindernde Wirkung bei Injektionen erhöht.

- 15 Intramuskuläre Injektionen von Depotantibiotika und Vitamin B eignen sich dabei besonders gut für die Verwendung von pharmazeutisch unbedenklichen Ca-Salzen zum Zwecke schmerzloser Injektion.

- 20 Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert.

Beispiel 1

- 25 In eine desinfizierte Trockenampulle von Benzathin-benzylpenicillin 600'000 I.E. wird 2 ml einer 10 %-igen wässrigen Ca-glucoheptonatlösung injiziert und solange geschüttelt, bis deren Inhalt suspendiert ist. Die Suspension wird einer Versuchsperson intragluteal, loco classico, injiziert. Die Versuchsperson empfindet dabei nicht die typischen Schmerzen, die üblicherweise durch intramuskuläre Penicillininjektionen entstehen.

30

Beispiel 2

- 3 1 ml Vitamin B₁ (= 100 µg Thiamin) wird in 3 ml einer 10 %-igen wässrigen Ca-glucoheptonatlösung

suspendiert und dann der Versuchsperson analog Beispiel 1 injiziert. Die Versuchsperson empfindet dabei nicht die typischen Schmerzen, die üblicherweise durch intramuskuläre Vitamin-B₁-Injektionen entstehen.

5

Beispiel 3

1 ml Vitamin B₁ (= 100 µg Thiamin) wird in 1,5 ml einer 10 %-igen wässrigen Ca-glucoheptonatlösung suspendiert und dann der Versuchsperson analog Beispiel 1 injiziert. Die Versuchsperson empfindet dabei nicht die typischen Schmerzen, die üblicherweise durch intramuskuläre Vitamin-B₁-Injektionen entstehen.

10

Beispiel 4

15 In eine desinfizierte Trockenampulle von Benzylpenicillin-Na 500'000 I.E. werden 2 ml einer 5 %-igen wässrigen Ca-glucoheptonatlösung injiziert und solange geschüttelt, bis deren Inhalt suspendiert ist. Die Suspension wird einer Versuchsperson intraglütäal, loco classico, injiziert. Die Versuchsperson empfindet dabei nicht die typischen Schmerzen, die üblicherweise durch intramuskuläre Penicillininjektionen entstehen.

20

Beispiel 5

25 Mumpsvax (Mumps-Lebendvirus-Vakzine, MSD) mit mindestens 5'000 TCID₅₀/Dosis wird in 0,5 ml 10 %-iger Ca-glucoheptonatlösung suspendiert und einer Versuchsperson subkutan injiziert. Die Versuchsperson empfindet dabei keine typischen Schmerzen.

30

Beispiel 6

M-M-R_{II}® (Masern-, Mumps- und Röteln-Lebendvirus-Vakzine, MSD), zusammengesetzt aus 1. ATTENUVAX®

- 5 -

- (Masern-Lebendvirus-Vakzine, MSD), 2. MUMPSVAX[®] (Mumps-Lebendvirus-Vakzine, MSD) und 3. MERUVAX[®] (Röteln-Lebendvirus-Vakzine, MSD) und enthaltend mindestens 1'000 TCID₅₀ (Gewebekultur-Infektionsdosen) Masern-
- 5 Lebendvirus-Vakzine, 5'000 TCID₅₀ Mumps-Lebendvirus-Vakzine und 1'000 TCID₅₀ Röteln-Lebendvirus-Vakzine, werden in 1 ml 10 %-iger Ca-glucoheptonatlösung suspendiert und einer Versuchsperson subkutan injiziert. Die Applikation ist praktisch schmerzfrei.

10

E

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Präparat zur intramuskulären Injektion von
Medikamenten, Vitaminen oder Impfstoffen, enthaltend ein
5 wasserlösliches Calciumsalz einer organischen oder anor-
ganischen Säure, insbesondere Ca-glucoheptonat in race-
mischer, D- oder L-Form.
2. Verwendung von wasserlöslichen Ca-Salzen
10 einer organischen oder anorganischen Säure, insbesondere
das Ca-glucoheptonat in racemischer, D- oder L-Form, zur
Herstellung eines intramuskulären schmerzlos injizier-
baren Präparates.
3. Präparat nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch
15 gekennzeichnet, dass als Ca-Salz Calciumsulfat, das Ca-
Salz der Lactobionsäure, Lävulinsäure oder Milchsäure,
oder insbesondere das Ca-glucoheptonat in racemischer,
D- oder L-Form einzeln oder als Gemisch dem Medikament,
20 Vitamin oder Impfstoff beigemischt wird.
4. Präparat nach einem der Patentansprüche 1
bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Ca-Salz in H₂O
destilliert oder bidestilliert, physiologischer NaCl-
25 Lösung oder 5 % Glucoselösung gelöst dem Medikament zu-
gesetzt wird.

5. Präparat nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Ca-Salz in einer Konzentration im Lösungsmittel von 0,01 bis 25 %, insbesondere von 10 %, verwendet wird.

5

6. Präparat nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine wässrige Ca-glucoheptonat-Lösung in racemischer, D- oder L-Form verwendet wird.

10

7. Präparat nach einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass pro 300'000 I.E. Penicillin 0,5 bis 2,5 ml, insbesondere 1 bis 1,5 ml, 10 % Ca-Salzlösung, zugesetzt wird.

15

8. Präparat nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass 1 bis 1,5 ml Ca-glucoheptonat-Lösung in racemischer, D- oder L-Form zugesetzt wird.

20

E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 85/00172

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ^o According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁴ : A 61 K 47/00		
II. PRIOR SEARCHES		
Minimum Documentation Searched ¹		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ^o		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT^o		
Category ^o	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	US, A, 4081527 (ARMSTRONG et al.) 28 March 1978, see column 2, lines 10-36; column 4; example 4	1-5
X	FR, A, 1023821 (JEANSON) 24 March 1953, see the whole document	1-5, 7
Y		6, 8
X	DE, B, 1062389 (WANDER) 30 July 1959, see column 3, line 28 to the end	1-6
Y		6, 8
X	Chemical Abstracts, Vol. 89, No. 4, 24 July 1978, Columbus, Ohio (US) see page 407, column 2, abstract 30788t & RO, A, 62234 (INTREPRINDEREA, DE MEDICAMENTE BUCURESTI) 16 March 1977	1-5
X	Chemical Abstracts, Vol. 100, No. 26, June 1984, Columbus, Ohio (US) see page 346, column 1, abstract 215543y & JP, A, 5936616 (MELI SEIKA KAISHA LTD.) 28 February 1984	1-5
X	DE, B, 1007022 (SANDOZ) 25 April 1957, see column 2, line 42 - column 3 to the end, claim	1-5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^o Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to specify)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
17 February 1986 (17.02.86)		18 March 1986 (18.03.86)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/CH 85/00172 (SA 11439)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/03/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4081527	28/03/78	None	
FR-A- 1023821		None	
DE-B- 1062389		None	
DE-B- 1007022		None	

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 85/00172

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4. A 61 K 47/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. 13
X	US, A, 4081527 (ARMSTRONG et al.) 28. März 1978, siehe Spalte 2, Zeilen 10-36; Spalte 4; Beispiel 4	1-5
X	FR, A, 1023821 (JEANSON) 24. März 1953, siehe das ganze Dokument	1-5, 7
Y		6, 8
X	DE, B, 1062389 (WANDER) 30. Juli 1959, siehe Spalte 3, Zeile 28 bis Ende	1-6
Y		6, 8
X	Chemical Abstracts, Band 89, Nr. 4, 24. Juli 1978, Columbus, Ohio (US) siehe Seite 407, Spalte 2, Zusammenfassung 30788t & RO, A, 62234 (INTREPRINDEREA DE MEDICAMENTE BUCURESTI) 16. März 1977	1-5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 17. Februar 1986		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 18 MAR 1986
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten M. VAN MOL

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Chemical Abstracts, Band 100, Nr. 26, Juni 1984, Columbus, Ohio (US) siehe Seite 346, Spalte 1, Zusammenfassung 215543y & JP, A, 5936616 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 28. Februar 1984	1-5
X	DE, B, 1007022 (SANDOZ) 25. April 1957, siehe Spalte 2, Zeile 42 - Spalte 3 bis Ende, Patentanspruch -----	1-5

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/CH 85/00172 (SA 11439)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 07/03/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbe- richt angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffent- lichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffent- lichung
US-A- 4081527	28/03/78	Keine	
FR-A- 1023821		Keine	
DE-B- 1062389		Keine	
DE-B- 1007022		Keine	

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82